



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 197 836**

② Número de solicitud: 200201498

⑤ Int. Cl.⁷: B01F 3/08

B01F 17/00

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **28.06.2002**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.01.2004**

⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.01.2004

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de
Investigaciones Científicas
C/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Solans Marsa, Concepción;
Usón Sanchiz, Núria;
García-Celma, María José;
Azemar Sazatornil, Núria y
Esquena Moret, Jordi**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Procedimiento para la preparación de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) por métodos de emulsificación de condensación.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la preparación de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) por métodos de emulsificación de condensación.

El objeto de esta invención es la obtención de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) mediante métodos de condensación (de baja energía). Hasta la fecha se han descrito principalmente nano-emulsiones de tipo aceite en agua (O/W) y sólo se han encontrado dos patentes de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) preparadas con métodos convencionales de dispersión, utilizando elevada energía, como ultrasonidos o homogenizadores de alta presión, que son equipos muy costosos. La ventaja de las nano-emulsiones que se desea patentar radica en que se han obtenido con métodos de condensación, como la adición sucesiva de un componente a la mezcla de los restantes con ligera agitación, o el método PIT, que requieren un consumo menor de energía y equipos menos costosos.

ES 2 197 836 A1

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) por métodos de emulsificación de condensación.

Sector de la técnica

La invención se encuadra en los sectores químico y farmacéutico. Las nanoemulsiones objeto de esta invención se pueden aplicar principalmente como medios de solubilización y de reacción. En la fase dispersa se pueden solubilizar principios activos hidrófilos de interés farmacéutico, cosmético, fitosanitario, etc. permitiendo su liberación controlada. Como medios de reacción pueden permitir la obtención de nanopartículas y materiales de elevadas prestaciones (materiales cerámicos, poliméricos, superconductores, catalizadores, etc.)

Estado de la técnica

Las emulsiones son sistemas heterogéneos que consisten en, por lo menos, dos fluidos inmiscibles, estando uno de ellos (fase interna) íntimamente disperso en el otro (fase externa), en forma de pequeñas gotas, de diámetros generalmente superiores a 1 μm (P. Becher "Emulsiones. Teoría y Práctica" Editorial Blume, Madrid, 1972.). Si el componente acuoso constituye la fase externa son del tipo aceite en agua (O/W), mientras que si constituye la fase interna, las emulsiones son del tipo agua en aceite (W/O). La formación de una emulsión implica un extraordinario aumento de área interfacial, siendo un proceso energéticamente desfavorable. En consecuencia, las emulsiones son termodinámicamente inestables y su formación requiere un aporte de energía. La dificultad en el uso de emulsiones viene dada por la inestabilidad de las mismas y por la dificultad de controlar el tamaño de las gotas de la fase dispersa. Esto se puede conseguir con la adición de un tensioactivo o mezcla de tensioactivos adecuados. Aunque con la adecuada selección de los componentes del sistema puede conseguirse una estabilidad cinética de emulsiones, al ser sistemas en "no equilibrio" (metaestables) sus propiedades dependen del método de preparación y del orden de adición de los componentes. Por este motivo, la formulación de emulsiones presenta una extraordinaria complejidad (B.P.Binks "Emulsions-Recent Advances in Understanding" en "Modern Aspects of Emulsion Science". Ed. B.P. Binks,. The Royal Society of Chemistry", 1-48, 1998).

En este sentido, la introducción de las microemulsiones abrió muchas perspectivas, porque son termodinámicamente estables, a diferencia de las emulsiones, y se forman espontáneamente al mezclar sus componentes. Son transparentes y el diámetro de las gotas es inferior a 20nm. A causa de sus propiedades, las microemulsiones poseen una gran capacidad de solubilización de compuestos hidrófilos y lipófilos (C. Solans, M.J. Garcia-Celma "Surfactant for Microemulsions" Curr Opin Colloid Interface Sci, 2:464-471, 1997). Aunque se han desarrollado algunas aplicaciones industriales de las microemulsiones, presentan un importante inconveniente: necesitan para su formación concentraciones de tensioactivos muy superiores a las requeridas para la for-

mulación de emulsiones.

En este contexto, se ha descrito un nuevo tipo de emulsiones, que han despertado recientemente un gran interés industrial, ya que presentan propiedades superiores a las de las emulsiones convencionales y aspecto similar al de las microemulsiones. Estas emulsiones se han denominado nano-emulsiones y se han obtenido con tamaño de gota entre 20-500 nm (C. Solans et al., Prog. Colloid Polymer Sci. 115, 2000; H. Nakajima en "1st World Congress on Emulsion, Paris", 1993, Vol. 1). Son transparentes o translúcidas y poseen una elevada estabilidad cinética. Además, para su formación no requieren elevadas concentraciones de tensioactivos, como las microemulsiones. A pesar de esto, las propiedades de las nano-emulsiones, debido a que son sistemas termodinámicamente inestables, dependen del método de preparación, como en las emulsiones convencionales. La preparación de las nano-emulsiones se puede llevar a cabo mediante métodos de dispersión o de alta energía (ultrasonidos y homogeneizadores de alta presión) y de condensación o de baja energía (utilizando ligera agitación y/o cambios de temperatura).

Las nano-emulsiones se designan también como miniemulsiones (M. El-Asser et al., Colloids and Surfaces 29, 1998), emulsiones ultrafinas (H. Nakajima en "1st World Congress on Emulsion, Paris", 1993, Vol. 1) o emulsiones submicrométricas (Benita et al., Int. J. Pharm. 108 (1), 1994).

Es importante destacar que los términos "microemulsión" y "nano-emulsión" pueden llevar a confusión. Aunque el prefijo "nano" indique un tamaño más pequeño que "micro", las nano-emulsiones tienen las gotas de fase interna con un diámetro comprendido entre los 20 y 500nm, mientras que las microemulsiones se caracterizan por tener las gotas con un diámetro inferior a los 20nm. El término "microemulsión" es claramente inadecuado para designar dichas soluciones coloidales, pues no se trata de emulsiones ni el tamaño se halla en el rango micrométrico. No obstante dicho nombre ha sido aceptado unánimemente desde su introducción en 1959 por Schulman (J.H. Schulman, W. Stoeckerius, L.M. Prince, J. Phys. Chem., 63: 1677 (1959)).

Las nano-emulsiones de fase externa acuosa (O/W) han sido ampliamente descritas en la literatura. Se han utilizado en aplicaciones farmacéuticas como sistemas de liberación controlada de fármacos (Benita et al. en Int. J. Pharm. 108 (1), 1994), en cosmética (Sagitani en J. Am. Oil. Chem. Soc. 58, 1981), en agroquímica para la solubilización de pesticidas (Lee y Tadros en Colloids Surfaces 5, 1982) y en la industria química para la preparación de partículas de látex (El-Asser et al. en Emulsions Polymerization and Emulsion Polymers, Wiley & Sons, 1997).

Las nano-emulsiones de fase externa oleosa (W/O), objeto de esta invención, han sido poco descritas en la literatura. Sólo hay un reducido número de publicaciones, que se citan a continuación, en las que se preparan dichas nano-emulsiones mediante Métodos de alta energía, utilizando homogeneizadores de alta presión (superiores a 10 atm) o bien dispositivos de agitación

mediante ultrasonidos.

- Kagaki Kogaku Ronbunshu 20 (3), 1994 (Hajime Ino et al.) describe el proceso de desestabilización mediante electrodos y alto voltaje de una nano-emulsión con Span 80 formada por solución acuosa de NaCl como fase interna y keroseno como fase externa, preparada mediante agitación.
- Ger. Offen. DE 19934517, 1999 (Antonietti et al.): cita miniemulsiones no acuosas para polireacciones orgánicas e inorgánicas. Las miniemulsiones contienen agua, ciclohexano, tensioactivo KLE 3729 y se formaron por ultrasonidos.
- PCT Int. Appl. WO 200029465, 2000 (Antonietti et al.): describe la polimerización de miniemulsiones no acuosas formadas por una mezcla de bisphenol A, diglicidil éter y polioxipropileno diamina, y agua con $C_{12}H_{25}OSO_3Na$, preparadas por ultrasonidos.
- Macromolecules, 33, 2000 (Antonietti et al.): describe la preparación de partículas poliméricas a partir de miniemulsiones inversas preparadas por ultrasonidos utilizando los tensioactivos Span 80 (monooleato de sorbitano) y KLE3729 (poly (ethylene-cobutylene)-b-poly(ethylene oxide)) y como componente oleoso ciclohexano.

Descripción breve de la invención

Breve descripción de la invención

El objeto de esta invención es la obtención de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) mediante métodos de condensación (de baja energía). Hasta la fecha se han descrito principalmente nano-emulsiones de tipo aceite en agua (O/W) y sólo se han encontrado dos patentes de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) preparadas con métodos convencionales de dispersión, utilizando elevada energía, como ultrasonidos o homogenizadores de alta presión, que son equipos muy costosos. La ventaja de las nano-emulsiones que se desea patentar radica en que se han obtenido con Métodos de condensación, como la adición sucesiva de un componente a la mezcla de los restantes con ligera agitación, o el método PIT, que requieren un consumo menor de energía y equipos menos costosos.

Descripción detallada de la invención

Las nano-emulsiones obtenidas están formadas por un tensioactivo, mezclas de los mismos y/o copolímeros de bloque, uno con un HLB inferior a 8 y el otro con HLB superior a 8; un componente oleoso que puede estar formado por hidrocarburos, ésteres o mezclas de los mismos; y un componente acuoso. Asimismo, estas formulaciones pueden contener aditivos como electrolitos, glicoles, polímeros hidrofílicos, y principios activos hidrófilos y lipófilos de interés farmacéutico y cosmético. La concentración de tensioactivos puede ser del 0.5 al 20 %, y preferentemente entre el 5 y el 12 %. El componente oleoso puede representar desde el 50 hasta el 99 % y más concretamente entre el 70 y el 85 %, y la fase acuosa desde

el 2 hasta el 30 %. Dichas nano-emulsiones se han obtenido con un diámetro de gota comprendido entre los 60 y los 100nm, y algunas composiciones presentan estabilidad superior a un año.

Para la preparación de las nano-emulsiones se han utilizado métodos de condensación, como por ejemplo, la adición sucesiva del componente oleoso a la mezcla de tensioactivos y agua, aplicando agitación de baja energía, que puede consistir en agitación manual o con agitación tipo vórtex a una velocidad de hasta 3000 rpm. También es posible su preparación mezclando los tensioactivos y el componente oleoso y añadiendo el componente acuoso. Igualmente se pueden obtener mezclando componente acuoso y oleoso y añadiendo los tensioactivos a temperatura controlada, generalmente comprendida entre los 25 y los 70°C. Asimismo, otro método de condensación que se puede utilizar es el método basado en la temperatura de inversión de fases (PIT). El método PIT consiste en someter la muestra a un cambio rápido de temperatura, desde una temperatura igual o inferior a la PIT hasta una temperatura superior a la PIT.

Ejemplos de realización de la invención

Las siguientes nano-emulsiones se preparan por métodos de condensación, como la adición sucesiva del componente oleoso a la mezcla de tensioactivos y componente acuoso. Asimismo, su formación es posible adicionando el componente acuoso a la mezcla de tensioactivos y componente oleoso o adicionando el tensioactivo o mezcla de tensioactivos a la mezcla formada por el componente oleoso y el componente acuoso. Para facilitar la formación de estas nano-emulsiones es necesario aplicar baja energía, como puede ser la agitación manual o tipo vórtex a una velocidad de hasta 3000 rpm. También se utiliza el método de condensación basado en la temperatura de inversión de fases (PIT).

Los productos, cantidades, temperaturas y dispositivos de baja energía deben ser tomados siempre con carácter amplio y no limitativo.

Ejemplo 1

La nano-emulsión que se cita a continuación se ha preparado mezclando en primer lugar los dos tensioactivos y el componente oleoso a 70°C, y añadiendo en adiciones sucesivas el componente acuoso a 25°C. La velocidad de agitación es entre 2000 y 3000 rpm.

Tetra-etilenglicol mono n-hexadecil éter ($C_{16}E_4$)
5.6g

Hexa-etilenglicol mono n-dodecil éter ($C_{12}E_6$)
2.4g

Agua MilliQ[®] 12g

Decano *cantidad suficiente para (csp)* 100g

Ejemplo 2

La siguiente nano-emulsión se ha preparado por adición sucesiva del componente oleoso a 70°C a la mezcla de los tensioactivos y componente oleoso, con agitación entre 1000 y 3000 rpm.

Monoesterato de sorbitano (20-POE) 1.5g

Monooleato de sorbitano 4.5g

Agua MilliQ[®] 4g

Decano (Fluka) csp 100g

Ejemplo 3

La siguiente nano-emulsión se prepara mezclando en primer lugar los tensioactivos y el componente acuoso a 70°C, y añadiendo sucesivamente el componente oleoso a 25°C.

Monooleato de sorbitano 4.5g

Monolaurato de sorbitano (4-POE) 4.5g

Agua MilliQ[®] 6g

Miristato de isopropilo csp 100g

Ejemplo 4

La siguiente nano-emulsión se ha preparado añadiendo el componente oleoso a la mezcla de tensioactivos y agua a 70°C, con agitación alrededor de 2000 rpm.

Monooleato de sorbitano (20-POE) 1.8g

Monolaurato de sorbitano 7.2g

Agua MilliQ[®] 6g

Miristato de isopropilo csp 100g

Ejemplo 5

La nano-emulsión que se cita a continuación se prepara mezclando en primer lugar los dos tensioactivos y el agua a 30°C, y adicionando sucesivamente el componente oleoso a la misma temperatura.

Aceite de ricino (35-POE) 0.77 g

Aceite de ricino hidrogenado (7-POE) 6.23 g

Agua MilliQ[®] 3 g

Miristato de isopropilo:Escualano 1:1 csp 100 g

Ejemplo 6

La siguiente nano-emulsión se prepara mezclando los compuestos tensioactivos a 70°C, a continuación se añade el componente acuoso a 70°C, y posteriormente se añade sucesivamente el componente oleoso a 30°C.

Aceite de ricino (35-POE) 0.86 g

Aceite de ricino hidrogenado (7-POE) 6 g

Arlacel P135[®] 0.14 g

Agua MilliQ[®] 3 g

Miristato de isopropilo csp 100 g

Ejemplo 7

La siguiente nano-emulsión se prepara por el método basado en la temperatura de inversión de fases. En primer lugar se mezclan todos los componentes a la vez, seguidamente se enfría la muestra a 5°C (temperatura inferior a la Temperatura de inversión de fases), y finalmente se somete la muestra a un cambio rápido de temperatura, situando la muestra a 28.5°C (temperatura superior a la Temperatura de Inversión de Fases)

Tetraetilenglicol mono n-tetradeciléter (C₁₂E₄)
6.82 g

Agua 15.18 g

Dodecano csp 100g

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) por un método de emulsificación de condensación o de baja energía, **caracterizado** por la incorporación sucesiva de uno de los componentes a la mezcla de los otros dos bajo una ligera agitación.

2. Procedimiento para la preparación de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) por un método de emulsificación de condensación basado en la temperatura de inversión de fases (PIT), **caracterizado** por someter la muestra a un cambio rápido de temperatura, desde una temperatura igual o inferior a la PIT hasta una temperatura superior a la PIT.

3. Procedimiento para la preparación de nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) por métodos de emulsificación de condensación **caracterizados** porque las nanoemulsiones de tipo agua en aceite (W/O) preparadas según las reivindicaciones anteriores constan de:

- un tensioactivo o mezcla de tensioactivos iónicos o no-iónicos
- un componente oleoso formado por un aceite o mezcla de aceites
- un componente acuoso que puede incorporar diferentes aditivos

4. Nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) obtenidas por métodos de emulsificación de condensación según las reivindicaciones ante-

riorios **caracterizadas** porque los tensioactivos o sus mezclas están a una concentración, de entre el 0.5 al 20 % preferentemente entre 5 y 12 %.

5. Nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) obtenidas por métodos de emulsificación de condensación según las reivindicaciones anteriores **caracterizadas** porque el componente oleoso está formado por ésteres o hidrocarburos o mezclas de los mismos.

6. Nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) obtenidas por métodos de emulsificación de condensación según las reivindicaciones anteriores **caracterizadas** porque la concentración del componente oleoso se halla entre el 50 y el 99 %, preferentemente entre el 70 y el 85 %.

7. Nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) obtenidas por métodos de emulsificación de condensación según las reivindicaciones anteriores **caracterizadas** porque el componente acuoso contiene agua, electrolitos, glicoles o polímeros hidrofílicos.

8. Nano-emulsiones de tipo agua en aceite (W/O) obtenidas por métodos de emulsificación de condensación según las reivindicaciones anteriores **caracterizadas** porque la concentración del componente acuoso es del 2 al 30 %.

9. La aplicación de las nano-emulsiones según reivindicaciones anteriores como medios de solubilización para su utilización en farmacia, cosmética, agroquímica, alimentación, etc.

10. La aplicación de las nano-emulsiones según reivindicaciones anteriores como medios de reacción para la preparación de materiales para su utilización en la industria química, medicina, etc.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: B01F 3/08, 17/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2093562 A (UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA. CENTRO DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA) 16.12.1996	
P,A	EP 1264633 A (COGNIS IBERIA S.L.) 11.12.2002	
A	US 20020032242 A (ANTONIETTI et al.) 14.03.2002	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

23.10.2003

Examinador

A. Amaro Roldán

Página

1/1